

がん(癌)のステージ分類と転移

今回は薬とは直接関係のない話になりますが、抗がん薬の症例検討をしている際にでてくる用語にがんの進行度分類を現す「ステージ」があります。多くの固形がんの場合はステージ0～IVに分類され大腸がんでのステージ0は「臓器の粘膜内にとどまるもの」、ステージIは「がんの浸潤が進みその臓器の固有筋層にとどまるもの」、ステージIIは「漿膜下層を超えて浸潤するもの」、ステージIIIは「がんの深さに関わらず近傍のリンパ節に転移をするもの」、ステージIVは「がんの深さやリンパ節転移に関わらず他の臓器への転移を認めるもの」とされ、ステージ0～IIIは内視鏡治療、外科的手術、放射線療法に随時薬物療法が併用され、ステージIVになると手術の適応は転移部位が明確な場合など限定的になるため主に薬物療法になるのが一般的だと思います。今回は「**リンパ節転移は遠隔転移に先行して起こるかどうか**」の空想論?を含めた転移の仕組みに思いをはせてみます。

1) ステージ分類する際の指標

指標としてTNM分類が利用されており、T因子はがんの深さの程度、N因子はがん周辺のリンパ節への転移の有無や個数、M因子は他臓器へのがんの遠隔転移の有無を示します。この組み合わせでステージ分類されるので、がんの種類によっては各ステージに亜型が存在する場合があります。今回症例検討対象とした大腸がんにもステージII～IVにはそれぞれ3つの亜型(a～c)が存在しています(下図)。

ステージの順番からみるとリンパ節転移(ステージIII)が先に発生して、さらに他の臓器への遠隔転移(ステージIV)が起こるようなイメージがあります。しかし必ずしもその順番をたどるわけではないようです。そこで転移の種類について見てみます。

	遠隔転移	MO				M1		
		NO	N1 N1a/N1b	N2a	N2b,N3	M1a	M1b	M1c
	リンパ節転移					Nに關係なく		
壁深達度	Tis	0						
	T1a・T1b	I	IIa					
	T2			IIb				
	T3	IIa			IIc	IVa	IVb	IVc
	T4a	IIb						
	T4b	IIc						

大腸癌取扱い規約 第9版より引用

2) がんの転移の種類

全身に転移する可能性のある転移はリンパ管の中を通過して全身的にがん細胞が運ばれていく①**リンパ行性転移**と血管の中に入り込んだがん細胞が血流によって運ばれていく②**血行性転移**があります。さらにがんの原発臓器から遊離したがん細胞が細胞間の組織液を介して腹膜周辺にちらばって転移する③**播種性転移**も知られています。また④**浸潤**もがんの原発臓器とは別の臓器にがんができるという意味で転移の一種とも考えられています。

がん細胞が転移するには原発臓器で増殖したがん細胞の塊から細胞が1つ1つ分離して臓器の外側の組織液に放出される必要があります。がん細胞も含めて細胞はコラーゲンやフィブロネクチンなどの高分子タンパク質で構成される支持体(マトリックス)で塊を作っていますからがん細胞は自らその支持体のタンパク質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼという酵素を合成分泌し、がん細胞が組織液(間質液)へと遊離しやすいようにするようです。組織液に遊離したがん細胞は運動性を発揮し臓器に隣接するリンパ管や毛細血管に近づいて行きます。ここでリンパ管に入り込みやすいのか、毛細血管

に入り込みやすいかによってリンパ節転移(ステージⅢ)が遠隔転移(ステージⅣ)より早く起こるかどうかが決まってくるのだと思われます。どちらの管に入り込むにせよ、組織液には血管をすり抜けてきた生体の防衛隊である好中球やマクロファージがうようよと存在しているので、がん細胞は彼らの攻撃をすり抜けて、もしくは生き残ってリンパ管か血管に取り付き侵入していくものと考えられます。

①リンパ行性転移

臓器周辺には毛細血管やリンパ管が絡まるように存在しており、毛細血管は各臓器に水を含む栄養分や酸素を供給し、また各臓器からの水を含む老廃物や二酸化炭素を受け取りながら体を巡ります。リンパ管は毛細血管が回収しきれなかった組織液に含まれる余分な水分や大きめのタンパク質などを回収し最終的には静脈につながるため血管内に回収させる働きをもっています。毛細血管が回収しきれない物質も回収するので、一般にリンパ管は毛細血管より物質を通過させやすい構造体になっています。したがって、いったん組織液に遊離したがん細胞は入り込みにくい毛細血管よりリンパ管の中に入り込む確率が高くなると思われます。ただリンパ管の途中には要所要所にリンパ節という組織があり、そこにはリンパ球が集合しておりリンパ管内を流れてきた異物と免疫応答により駆除する役割をもっています。リンパ管内を流れてきたがん細胞も駆除対象になるためがん細胞も中々生き残れないと思われませんが、それでも原発臓器で次々と増殖をして援軍のような形でリンパ管内に送り込まれてきたがん細胞がやがて近接するリンパ節で免疫系を凌駕してがん細胞が増殖しリンパ節転移が成立すると考えられます。そして、さらに先にあるリンパ節で同様の攻防が続いていき、リンパ節で増殖したがん細胞がその近辺にある遠隔臓器への転移を成立させることとなります。最終的にリンパ管内の流れは静脈へつながるので、最後は血行性転移と同じ経路をたどるがん細胞もいることでしょう。

少し話は飛びますが長鎖脂肪酸で構成される中性脂肪(トリグリセリド)はカイロミクロンに取り込まれて体内に吸収される際は分子量が大き過ぎて小腸の毛細血管では吸収されずリンパ管で吸収され体循環系に入ってきます。つまりリンパ管内のリンパ液は脂質に富む脂溶性に傾いた液体になっているため水溶性が多い抗がん薬はリンパ行性転移のがんには効きにくいという話もあります。

②血行性転移

毛細血管の細胞間の密着度は臓器により異なるとは言われていますが、リンパ管のそれよりはタイトとされていますから、がん細胞が血管の中に潜り込むのは容易ではないと考えられます。しかしリンパ管より堅固な構造体だとしてもがん細胞が分泌する酵素による絶え間の無い攻撃を長期間受け続けているうちに血管構造にもすき間ができてやがてがん細胞が血管の中に侵入し、リンパ管内と同様に免疫系に関与する白血球などの攻撃を受けながらも全身性に転移するようになるのでしょう。

遠隔の臓器の血管に到達してもまずは臓器の血管内皮細胞と接着しなければなりません。がん細胞と血管内皮細胞の接着因子同士が接着し、さらにがん細胞のタンパク質分解酵素などの働きで血管内皮細胞が壊れ、その血管外へとがん細胞は飛び出し、その先にある臓器に接着し増殖することで最終的な遠隔臓器転移が完了します。ちなみに今回の症例検討会で取り上げた大腸がん(結腸がん)は肝臓と肺へ転移しやすいと言われています。要するに結腸から門脈を通じて肝臓にがん細胞が運ばれやすい点とさらに大静脈に入り心臓へ、さらに肺動脈を通じて肺へと流れる点を考慮すると理解できるところです(大腸がんの1つの直腸がんの場合は門脈を経由しないので肝臓より肺への転移が多くなります)。

3) まとめ

管の中への入りやすさだけで見るとどうやら原発臓器近隣のリンパ節転移の方が先に起こると考えて良さそうですが、がん細胞の増殖部位や増殖スピードなどによってリンパ節転移がなくても血流を介した遠隔臓器への転移もあるそうですから「がんの深さやリンパ節転移に関わらず他の臓器への転移を認めるものをステージⅣとする」という定義は妥当なものと言えます。(終わり)